ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ
SÉRIE DE RAPPORTS TECHNIQUES

Nº 201

COMITÉ D'EXPERTS DE LA RAGE

Quatrième rapport

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ
PALAIS DES NATIONS
GENÈVE
1960

COMITÉ D'EXPERTS DE LA RAGE

Genève, 14-19 décembre 1959

Membres :

Dr K. Habel, Chief, Laboratory of Biology of Viruses, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Md., Etats-Unis d'Amérique (*Rapporteur*)

Dr A. Kemron, Directeur de l'Institut vétérinaire d'Etat, Tel-Aviv, Israël

Dr H. Koprowski, Director, The Wistar Institute, Philadelphie, Pa., Etats-Unis d'Amérique (*Vice-Président*)

Dr P. Lépine, Chef du Service des Virus, Institut Pasteur, Paris, France

Dr R. Schindler, Bernard-Nocht-Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten, Hambourg, Allemagne

Dr M. Selimov, Institut Metchnikov pour la Recherche scientifique sur les Vaccins et les Sérums, Moscou, URSS

Dr N. Veeraraghavan, Director, Pasteur Institute of Southern India, Coonoor, Inde (*Président*)

Représentant :

Dr H. Königshöfer, Division de la Production et de la Santé animales, FAO

Secrétariat :

Dr M. Abdussalam, Service de la Santé publique vétérinaire, Division des Maladies transmissibles, OMS

Dr G. Bijlenga, Service de la Santé publique vétérinaire, Division des Maladies transmissibles, OMS

Dr M. M. Kaplan, Chef du Service de la Santé publique vétérinaire, Division des Maladies transmissibles, OMS (*Secrétaire*)

Dr O. Ryberg, Institut de Biologie, Collège d'Etat, Alnarp, Suède (*Consultant*)

Dr E. S. Tierkel, Chief, Rabies Control Unit, Communicable Disease Center, US Public Health Service, Atlanta, Ga., Etats-Unis d'Amérique (*Consultant*)

Ce rapport a paru primitivement sous forme de document polycopié WHO/Rabies/146.

IMPRIMÉ EN SUISSE

Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn., 1960, **201**

COMITÉ D'EXPERTS DE LA RAGE

Quatrième rapport

1. INTRODUCTION

Le Comité d'experts de la Rage s'est réuni à Genève, du 14 au 19 décembre 1959. Le Dr N. Veeraraghavan a été élu Président, le Dr H. Koprowski, Vice-Président, et le Dr K. Habel, Rapporteur.

Des travaux considérables ont été accomplis depuis la réunion du Comité d'experts de la Rage, en 1956, dans une large mesure suivant les indications données dans le troisième rapport.[1] Des recherches coordonnées ont été poursuivies par les membres du Tableau OMS d'experts de la Rage ; les résultats de ces efforts seront passés en revue dans la suite du présent rapport (section 6.5). Aussi, les résultats accumulés au cours de ces trois années (voir résumé à la section 2) ont-ils obligé le Comité à réexaminer avec soin, et parfois à modifier, les recommandations contenues dans le troisième rapport.

Le Comité a décidé que le présent rapport devait former un tout, de façon à réduire au minimum la nécessité de se reporter aux documents antérieurs. Il s'est donc permis de reprendre mot à mot certains passages des trois premiers rapports,[2] et de modifier ses anciennes recommandations lorsque le progrès des connaissances l'exigeait. Les membres du présent Comité étant en majorité les mêmes que lors des trois Comités précédents, il n'a pas paru nécessaire d'identifier dans le texte les citations, intégrales ou modifiées, des rapports antérieurs. Le Comité tient à adresser ses remerciements à toutes les personnalités inscrites au Tableau d'experts de la Rage et aux autres chercheurs et praticiens, dont la collaboration a grandement simplifié le travail de préparation du présent rapport.

2. RÉSUMÉ DES PROGRÈS RÉCENTS

2.1 Vaccins

a) Un vaccin inactivé, préparé à partir d'embryons de canard infectés, a été mis au point. Il est presque entièrement exempt du facteur responsable de l'encéphalite allergique post-vaccinale (section 6.1).

[1] *Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn.*, 1957, **121**

[2] *Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn.*, 1950, **28** ; 1954, **82** ; 1957, **121**

b) Il est établi que le vaccin phéniqué, tout comme le vaccin irradié, peut être lyophilisé sans diminution de son pouvoir antigénique. La stabilité pendant le stockage s'en trouve accrue (section 4.1 et annexe 3).

c) Un nouveau lot de vaccin international de référence a été constitué (section 4.2.3).

2.2 Sérum antirabique

a) Les méthodes de production ont été améliorées et la concentration en anticorps augmentée (section 5).

b) Un étalon international a été établi.[1]

2.3 Diagnostic

La technique des anticorps fluorescents a été appliquée avec succès à la rage. Elle fournit une méthode de diagnostic rapide et hautement spécifique (section 3.2).

2.4 Prophylaxie humaine

a) De nouvelles observations ont confirmé que l'administration de sérum et de vaccin antirabiques associés constitue le meilleur traitement des individus qui ont été exposés (section 6.5).

b) Des schémas de traitement améliorés permettent de réduire les interférences du sérum et du vaccin dans le traitement associé des sujets qui ont été exposés (sections 6.3 et 6.5).

c) Il a été établi que les doses de rappel donnent une production efficace d'anticorps. En conséquence, on a pu mettre au point une technique recommandée pour l'immunisation préventive de certains groupes spéciaux (sections 6.4 et 6.5).

2.5 Pathogénie

Des études sur la réceptivité de certains vecteurs sauvages et sur le tropisme salivaire du virus permettront peut-être d'expliquer prochainement certains aspects de l'écologie de la maladie (section 7.8).

2.6 Culture du virus sur tissus

Les résultats préliminaires d'expériences tendant à faire proliférer le virus rabique sur divers systèmes de culture tissulaire laissent entrevoir

---

[1] *Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn.*, 1956, **108**, 11

la possibilité d'utiliser cette technique pour des études quantitatives fondamentales sur le virus, pour le diagnostic, et peut-être même pour la production de vaccin.

2.7 Réponses au questionnaire de l'OMS

Des données plus précises sur la situation mondiale ont pu être rassemblées. Elles font ressortir un certain progrès dans l'application des méthodes modernes (section 8.1).

3. DIAGNOSTIC

La recherche des corps de Negri par examen microscopique du tissu cérébral, l'isolement du virus rabique dans les prélèvements de tissu et, si nécessaire, l'épreuve confirmative de séro-neutralisation du virus, restent les principales techniques de laboratoire pour le diagnostic de la rage. Cependant, d'autres méthodes ont été perfectionnées, notamment l'épreuve des anticorps fluorescents et la réaction de déviation du complément. Le Comité souligne qu'il faut y voir des armes utiles à ajouter à l'arsenal diagnostique, mais qu'elles ne peuvent, actuellement, remplacer les techniques classiques.

3.1 Réaction de déviation du complément

Les recherches tendant à adapter la réaction de déviation du complément aux nécessités du diagnostic courant de la rage ont obtenu certains résultats. Dans cette réaction, l'antigène est préparé à partir du prélèvement de tissu soumis au laboratoire. Les antigènes témoins (positif et négatif) doivent provenir de tissus prélevés sur un sujet de la même espèce. Les sérums témoins (négatif et positif) sont à préparer sur le cobaye. Le Comité estime que cette épreuve peut être pratiquée sans inconvénient par un laboratoire expérimenté. Il faut pourtant faire observer que, si une réaction positive permet normalement de conclure à la présence de l'infection, une réaction négative n'autorise pas à écarter le diagnostic et doit être confirmée par d'autres techniques éprouvées.

3.2 Epreuve des anticorps fluorescents

Le progrès le plus récent en matière de diagnostic de la rage est l'application de la technique des anticorps fluorescents. Le principe de cette épreuve, qui a pu être employée expérimentalement avec succès, consiste à rechercher au microscope une coloration fluorescente spécifique dans des prélèvements de tissu que l'on met en contact avec du sérum antirabique préalablement « marqué » par l'addition d'un colorant fluorescent.

Cette fluorescence donne ainsi la preuve visuelle d'une réaction antigène-anticorps spécifique. L'épreuve est décrite en détail dans la littérature.[1, 2] Les recherches relatives à cette méthode de diagnostic ont montré qu'entre des mains expertes, elle permet de poser en quelques heures un diagnostic hautement spécifique, et donne des résultats présentant une étroite corrélation avec ceux du test d'inoculation à la souris.

Le Comité émet le vœu que les laboratoires qui pratiquent le diagnostic de la rage acquièrent la maîtrise de cette technique, afin que les comparaisons avec d'autres méthodes de diagnostic puissent être élargies. Néanmoins, il importe de souligner que l'épreuve est très délicate ; elle doit être pratiquée par un technicien compétent et expérimenté ; le matériel et les réactifs doivent être d'une qualité irréprochable.

4. VACCINS

4.1 Vaccins disponibles

Le tableau ci-dessous montre quels sont les vaccins actuellement disponibles pour l'immunisation de l'homme et des animaux.

VACCINS UTILISABLES POUR L'IMMUNISATION DE L'HOMME ET DES ANIMAUX

Vaccin	Souche de virus	Tissu employé pour la préparation du vaccin	Utilisable sur	Epreuve d'activité
Virus vivant :				
LEP *	Flury, 40 à 60 passages sur l'œuf	Embryon de poulet	Chien	Cobaye
K *	Kelev	Embryon de poulet	Chien et bétail	Cobaye, souris †
HEP *	Flury, plus de 180 passages sur l'œuf	Embryon de poulet	Bétail, chat, chien et homme	Cobaye, souris †
Tissu nerveux *, **	Virus fixe	Système nerveux central	Homme, chien, bétail et autres animaux	NIH, Habel
Virus inactivé :				
Canard *	Virus fixe	Embryon de canard	Homme	NIH, Habel
Tissu nerveux *, **	Virus fixe	Système nerveux central	Homme, chien, bétail et autres animaux	NIH, Habel

* Existe sous forme lyophilisée.
** Existe sous forme liquide.
† Voir section 4.2.1.

[1] McQueen, J. L., Lewis, A. L. & Schneider, N. J. (1960) Rabies diagnosis by fluorescent antibody, *Amer. J. publ. Hlth* (sous presse)

[2] Goldwasser, R. A., Kissling, R. E., Carski, T. R. & Hosty, T. S. (1959) *Bull. Org. mond. Santé*, **20**, 579

Pour la production des vaccins, le Comité recommande d'employer une souche de virus [1] ayant donné des résultats satisfaisants au laboratoire et dans la pratique. Un bon vaccin, qu'il soit ou non à base de virus vivant d'origine aviaire, doit avoir un titre infectant élevé. Des renseignements détaillés sur les méthodes de production des différents types de vaccin sont donnés dans la monographie de l'OMS intitulée *La rage : techniques de laboratoire* [2] et dans plusieurs autres ouvrages.

Le Comité note les progrès réalisés dans la lyophilisation du vaccin phéniqué de tissu nerveux (voir annexe 3). Il tient cependant à souligner que la technique de lyophilisation doit répondre à des normes très strictes, en particulier lorsqu'elle s'applique aux vaccins à virus vivant, car, s'il en était autrement, l'activité du produit risquerait d'en souffrir. En revanche, on peut compter qu'une lyophilisation correctement pratiquée augmentera la stabilité des vaccins.

4.2 Epreuves d'innocuité et d'activité

Le Comité est d'avis qu'il ne suffit pas de soumettre les vaccins aux épreuves habituelles [3] d'innocuité et d'identité : il faut encore s'assurer de l'absence de virus pathogènes autres que le virus rabique, en les inoculant à des animaux de l'espèce qui a servi à les préparer.

Il convient d'insister à nouveau sur la nécessité de soumettre chaque lot de fabrication à une épreuve d'activité. Etant donné le manque de stabilité du vaccin, on devra, à différents intervalles après le test initial, prélever des échantillons sur les stocks des centres distributeurs pour pratiquer de nouvelles épreuves.

4.2.1 *Vaccins vivants*

L'épreuve sur le cobaye, décrite dans la monographie de l'OMS,[4] a été largement appliquée aux vaccins préparés sur embryon de poulet avec les souches Flury et Kelev et sa valeur en tant que test courant d'activité n'est plus à démontrer. Elle a été améliorée par l'usage du virus fixe comme antigène d'épreuve. La corrélation entre les deux méthodes (avec virus fixe ou avec virus des rues) a été vérifiée par des tests parallèles sur des échantillons courants de vaccins préparés sur embryon de poulet. On peut donc obtenir des résultats aussi bons avec les deux virus d'épreuve.

Outre le test d'activité sur le cobaye, on dispose maintenant d'une autre épreuve, valable pour les virus Flury HEP et Kelev ; elle repose sur le fait

[1] L'OMS fournit sur demande des souches réunissant ces conditions.

[2] *La rage : techniques de laboratoire*, 1955, Genève (*Organisation mondiale de la Santé : Série de Monographies*, N° 23)

[3] Pour les vaccins vivants, on pratiquera l'épreuve de séro-neutralisation.

[4] *La rage : techniques de laboratoire*, 1955, Genève (*Organisation mondiale de la Santé : Série de Monographies*, N° 23)

que ces virus ne sont pas pathogènes pour certaines souches de souris adultes lorsqu'ils sont inoculés par voie intracérébrale. L'inoculation ultérieure de virus des rues ou de virus fixe met en évidence la résistance des animaux et le pouvoir antigénique du vaccin. La technique consiste à inoculer aux souris, par voie intracérébrale, 0,03 ml de dilutions de vaccin échelonnées de 10^{-1} à 10^{-5}, puis, 14 jours plus tard, à leur administrer, par voie intracérébrale également, une quantité de virus fixe ou de virus des rues suffisante pour tuer toutes les souris témoins. La protection devrait s'étendre jusqu'aux souris ayant reçu le vaccin dilué à 10^{-3}. Il y a lieu de poursuivre l'étude de ce test en le comparant avec l'épreuve classique d'activité sur le cobaye et avec les résultats observés dans la pratique.

Les épreuves d'activité du vaccin vivant de tissu nerveux sont les mêmes que pour les vaccins inactivés, qui seront examinés ci-après.

4.2.2 *Vaccins à virus inactivé*

Les laboratoires qui préfèrent l'épreuve NIH décrite dans la monographie de l'OMS,[1] peuvent se procurer le vaccin antirabique de référence auprès du Statens Seruminstitut de Copenhague.[2] Il est hautement souhaitable que cette épreuve, tout comme les autres, soit standardisée le plus possible, afin que les résultats soient constamment reproductibles et que les divers tests puissent être valablement comparés.

4.2.3 *Vaccin international de référence*

Depuis 1957, l'OMS est en mesure de fournir un vaccin de référence aux laboratoires qui désirent contrôler l'activité de leur propre produit. Ce « Vaccin de référence 155D » est un vaccin desséché inactivé par la lumière ultraviolette, fabriqué par les National Institutes of Health des Etats-Unis. Le premier lot étant peu important et les laboratoires y ayant assez largement puisé, il fallait le renouveler. Les National Institutes of Health ont bien voulu fournir le « Vaccin de référence 164 », qui a été accepté par le Comité et qui pourra être obtenu par l'entremise de l'OMS.

On trouvera ci-dessous des suggestions pour l'emploi de ce vaccin de référence. Les laboratoires nationaux sont invités à préparer leur propre vaccin de référence qui, après comparaison avec le vaccin de référence 164, pourra servir à approvisionner les laboratoires producteurs du pays. La mise au point d'une méthode de lyophilisation du vaccin phéniqué (section 4.1 et annexe 3) facilite ces opérations. L'idéal serait que le vaccin de référence préparé par chaque pays soit utilisé pour soumettre tous les

---

[1] *La rage : techniques de laboratoire*, 1955, Genève (*Organisation mondiale de la Santé : Série de monographies*, N° 23)

[2] Département de la Standardisation biologique, Statens Seruminstitut, Copenhague, Danemark (dépositaire des étalons biologiques internationaux de l'OMS)

lots de production courante à une épreuve d'activité par la technique NIH (décrite dans la monographie de l'OMS [1]) ; il faut espérer que les laboratoires nationaux s'orienteront dans cette voie. En cas d'impossibilité, des quantités raisonnables de vaccin international de référence seront fournies aux pays désirant déterminer l'activité d'un lot important de leur propre vaccin.

5. SÉRUM ANTIRABIQUE

On a pu produire des sérums antirabiques actifs par diverses méthodes d'hyper-immunisation du cheval, de l'âne et du mulet, puis en purifiant et en concentrant le produit brut ainsi obtenu. Il est suggéré d'employer, pour l'immunisation des animaux, un tissu animal provenant d'une espèce différente de celle qui sert à préparer le vaccin destiné à l'homme. Le Comité note avec satisfaction que la préparation de gamma-globulines à partir du sérum antirabique de cheval a été mise au point récemment.[2, 3, 4]

5.1 Epreuve d'activité

Animal d'épreuve. Utiliser des souris normales, de l'un ou l'autre sexe, pesant de 10 à 14 g. On devra prévoir au moins 36 souris pour chaque échantillon de sérum (6 dilutions, avec au minimum 6 souris par dilution), un nombre identique de souris pour l'étalon international de sérum antirabique (ou son équivalent national) et 24 souris pour le titrage du virus.

Virus d'épreuve. On pourra utiliser n'importe quelle souche de virus rabique d'activité connue. La souche CVS (virus d'épreuve standard) de virus fixe, décrite dans la monographie *La rage : techniques de laboratoire* (page 119), convient très bien pour cet usage.

Etalon international de sérum antirabique.[5] Il s'agit d'un sérum de cheval, sans agent conservateur, qui est fourni sous forme desséchée en ampoules scellées. Chaque ampoule contient en moyenne 86,6 mg, l'écart-type étant de 4,3 mg. Par définition, l'unité internationale de sérum antirabique

---

[1] *La rage : techniques de laboratoire*, 1955, Genève (*Organisation mondiale de la Santé : Série de monographies*, N° 23). L'activité antigénique du vaccin de référence 164 étant plus forte que celle du vaccin de référence précédent (lot 155 D), on peut considérer comme satisfaisant un vaccin ayant un pouvoir antigénique relatif de 0,3 par rapport au vaccin de référence 164. L'activité antigénique minimum d'un vaccin par rapport au vaccin de référence 155D était de 0,6.

[2] Michalenok, Z. V. (1957) *Probl. Virol.*, **2**, 52

[3] Selimov, M. A., Durasova, M. N., Rogozina, E. N., Ratgauz, V. G. & Maiorova, I. I. (1957) *Ž. Mikrobiol. (Mosk.)*, **28**, N° 7, 952

[4] Selimov, M. A., Kovalevskii, M. F. & Semenova, E. V. (1957) *Ž. Mikrobiol. (Mosk.)*, **28**, N° 9, 1252

[5] Remis aux laboratoires nationaux sur demande adressée au Département de la Standardisation biologique, Statens Seruminstitut, Copenhague, Danemark (dépositaire des étalons biologiques internationaux de l'OMS).

correspond à l'activité de 1 mg de l'étalon international ; [1] après reconstitution par addition de 1 ml d'eau distillée au sérum desséché, le sérum étalon international contient approximativement 80 unités internationales par millilitre. Une fois reconstitué, le sérum demeure stable pendant au moins deux ans s'il est conservé en conditions stériles et sous réfrigération à 4°C, ou à l'état congelé.

Technique. Préparer deux séries de 6 dilutions successives de raison 2, échelonnées de 1/50 à 1/1600, l'une du sérum à éprouver et l'autre du sérum étalon. Ces dilutions sont faites dans de l'eau distillée additionnée de 2 % de sérum normal de cheval.

Ajouter un volume de suspension du virus d'épreuve à un volume de chaque dilution de l'un et l'autre sérums (de manière à obtenir des dilutions *finales* de sérum échelonnées de 1/100 à 1/3200). La quantité de suspension de virus doit être telle que chaque souris reçoive entre 20 et 1000 DL_{50}, et de préférence 100 DL_{50} environ.

Porter les mélanges au bain-marie à 37°C pendant une heure puis injecter aux souris 0,03 ml par voie intracérébrale (inoculer au moins 6 souris avec chaque dilution).

Afin de déterminer le nombre de DL_{50} de virus effectivement utilisées, mélanger la dilution de virus employée dans l'épreuve à une quantité égale de sérum normal de cheval à 2 % et faire incuber le mélange en même temps que les autres mélanges virus-sérum pendant une heure à 37°C. Ensuite, préparer une série de dilutions successives de raison 10 et les inoculer aux souris *après injection* des mélanges contenant les sérums à éprouver.

Les souris sont observées pendant les 14 jours qui suivent l'inoculation. Celles qui meurent avant le cinquième jour consécutif à l'inoculation du virus CVS sont éliminées des calculs ; toutes celles qui meurent entre le cinquième et le quatorzième jour après avoir manifesté des signes de rage (paralysie, convulsions) sont considérées comme mortes de la rage. Les souris vivant encore le quatorzième jour mais manifestant des signes de rage sont comptées comme mortes de la rage. La DL_{50} du virus d'épreuve peut être calculée par la méthode de Reed & Muench (1938).[2]

Note : Le titrage doit être exécuté avec du sérum avant addition de tout agent conservateur chimique ou après extraction des agents conservateurs (par exemple, par dialyse dans du soluté physiologique).

Un sérum est considéré comme ayant satisfait à l'épreuve d'activité thérapeutique si, lors d'un essai comparatif unique, il s'est révélé égal ou supérieur au sérum étalon international. Un sérum qui ne satisfait pas à l'épreuve peut être soumis à deux autres essais analogues. Si, lors de ces

---

[1] *Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn.*, 1956, **108**, 11

[2] Reed, L. J. & Muench, H. (1938) *Amer. J. Hyg.*, **27**, 493

deux essais supplémentaires, le sérum se révèle égal ou supérieur au sérum étalon international, il est considéré comme ayant satisfait à l'épreuve. Il y a résultat « égal » ou « supérieur » quand la proportion totale des souris survivantes (nombre des souris survivantes/nombre total des souris) pour le sérum soumis à l'épreuve est égale ou supérieure à la proportion correspondante pour le sérum étalon.

6. PROPHYLAXIE HUMAINE

6.1 Résumé des faits survenus depuis la rédaction du troisième rapport [1]

Les résultats rapportés par divers instituts ont confirmé l'efficacité du traitement séro-vaccinal des sujets humains exposés et le Comité souligne que cette méthode est incontestablement la meilleure à l'heure actuelle.

Il se confirme que le sérum antirabique a un effet inhibiteur sur la production d'anticorps en réaction au vaccin ; divers moyens ont été mis au point pour l'éviter. Ces faits ont conduit le Comité à modifier légèrement le tableau des indications du traitement spécifique antirabique après exposition à l'infection (section 6.3).

Comme on l'a déjà indiqué, un vaccin inactivé d'embryon aviaire (embryon de canard) a été mis au point. Les études expérimentales ont montré que, par rapport aux vaccins de tissu nerveux soumis aux mêmes épreuves, ce produit ne contient que des quantités extrêmement faibles du ou des facteurs responsables de l'encéphalite allergique. On peut donc en attendre une diminution des réactions post-vaccinales du système nerveux. En outre, les antihistaminiques se sont révélés capables de réduire la fréquence des accidents consécutifs à la sérothérapie.

On a tenté, mais en vain, de réduire le nombre des doses de vaccin. De nouvelles précisions ont été apportées au sujet des facteurs en cause dans l'immunisation prophylactique suivie d'une dose de rappel au moment de l'exposition ; les recommandations du Comité ont été modifiées en conséquence.

6.2 Traitement local des blessures

Toutes les morsures ou égratignures dues à des animaux doivent faire l'objet d'un traitement local immédiat. En cas de morsure, le nettoyage minutieux des plaies au moyen de savon ou d'un détersif, avec rinçage abondant, pourra être complété par une application appropriée d'acide nitrique concentré dans les lésions punctiformes, lorsque leur siège le permet. Si possible, il est recommandé de ne pas suturer immédiatement ces blessures.

---

[1] *Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn.*, 1957, **121**

Chez les malades qui ont été exposés dans des conditions exigeant l'administration de sérum (voir section 6.3), une partie de la dose de sérum devra être infiltrée dans les tissus sous-jacents à la plaie, quand la chose est possible. On étudie actuellement la valeur éventuelle d'applications locales dans la morsure de gamma-globulines antirabiques en poudre.

Lorsqu'il y a lieu, le traitement recommandé ci-dessus sera suivi d'applications d'antiseptiques usuels et d'antibiotiques ou de mesures antitétaniques.

6.3 Indications du traitement spécifique antirabique après exposition à l'infection

Le tableau ci-après et les explications qui l'accompagnent apportent de légères modifications aux tableaux publiés dans de précédents rapports du Comité.

INDICATIONS DU TRAITEMENT SPÉCIFIQUE ANTIRABIQUE APRÈS EXPOSITION A L'INFECTION

Nature de l'exposition à l'infection	Etat de l'animal *		Traitement recommandé ** (en plus du traitement local)
	Au moment de l'exposition	Pendant les dix jours suivants	
I. Pas de lésion ; contact indirect	Enragé	—	Pas de traitement
II. Léchage :			
1) sur peau intacte	Enragé	—	Pas de traitement
2) sur peau présentant des érosions ou des égratignures et sur muqueuses présentant ou non des érosions	*a*) sain	Signes cliniques de rage ou rage confirmée (laboratoire)	Traitement vaccinal dès l'apparition des premiers signes de rage chez l'animal mordeur
	b) signes présomptifs de rage	Sain	Traitement vaccinal immédiat; arrêter le traitement si l'animal est normal le 5e jour après le contact
	c) Enragé, échappé, abattu ou inconnu	—	Traitement vaccinal immédiat
III. Morsures :			
1) exposition bénigne	*a*) sain	Signes cliniques de rage ou de rage confirmée (laboratoire)	Traitement vaccinal dès l'apparition des premiers signes de rage chez l'animal mordeur
	b) signes présomptifs de rage	Sain	Traitement vaccinal immédiat; arrêter le traitement si l'animal est normal le 5e jour après le contact

* Les indications données dans le tableau sont valables, que l'animal mordeur ait été antérieurement vacciné ou non.

** Voir ci-contre les notes explicatives complémentaires.

Nature de l'exposition à l'infection	Etat de l'animal *		Traitement recommandé ** (en plus du traitement local)
	Au moment de l'exposition	Pendant les dix jours suivants	
	c) enragé. échappé, abattu ou inconnu	—	Traitement vaccinal immédiat
	d) sauvage (loup, chacal, renard, chauve-souris, etc.)	—	Administrer immédiatement du sérum, puis traitement vaccinal †
2) exposition grave (morsures multiples, ou morsures à la face, à la tête, aux doigts ou au cou)	a) Sain	Signes cliniques de rage ou rage confirmée (laboratoire)	Administrer immédiatement du sérum. Traitement vaccinal † dès l'apparition des premiers signes de rage chez l'animal mordeur
	b) signes présomptifs de rage	Sain	Administrer immédiatement du sérum ; puis traitement vaccinal ; on peut arrêter le traitement vaccinal si l'animal est normal le 5e jour après le contact
	c) enragé, échappé, abattu ou inconnu d) sauvage (loup, chacal, renard, chauve-souris, etc.	—	Administrer immédiatement du sérum ; puis traitement vaccinal †

NOTES EXPLICATIVES COMPLÉMENTAIRES

Les médecins qui utiliseront ce tableau auront besoin de connaître dans le détail les circonstances exactes de l'exposition à l'infection pour pouvoir décider des mesures à prendre (voir annexe 2).

Les indications s'inspirent des règles générales suivantes. En cas d'exposition bénigne, il suffit d'administrer une série de doses de vaccin après application du traitement local recommandé plus haut ; en revanche, en cas d'exposition grave, et dans tous les cas de morsure par un animal sauvage non provoqué, on devra employer à la fois le sérum et le vaccin. Comme avec le vaccin seul, il est important d'instituer le traitement séro-vaccinal aussitôt que possible après l'exposition. Pour les raisons indiquées à la section 6.5, le sérum devra être administré en une seule dose (40 unités internationales au moins par kilogramme de poids corporel) au début du traitement, et suivi par une série d'au moins 14 doses quotidiennes de vaccin. Dans tous les cas où l'on donne un traitement séro-vaccinal complet, il est recommandé d'administrer deux doses supplémentaires de vaccin le 10e et le 20e jour après la fin du traitement vaccinal ordinaire. Si possible, on n'utilisera pas un vaccin de tissu nerveux pour ces doses supplémentaires.

La sensibilité au sérum devra toujours être préalablement contrôlée (section 6.3.1).

Il est évident que ce tableau n'a qu'une valeur indicative et que, dans certains cas, des circonstances spéciales peuvent amener à modifier les méthodes recommandées, par exemple, s'il s'agit de jeunes enfants ou si l'on ne peut obtenir d'informations sûres au sujet de l'accident, et en particulier dans les régions où la rage est enzootique, alors même que l'animal mordeur était considéré comme sain au moment du contact. Il peut alors être indiqué d'appliquer immédiatement un traitement modifié. Une des modifications possibles consisterait, une fois la blessure traitée localement suivant les instructions précédentes, à administrer une dose unique de sérum ou une dose quotidienne de vaccin pendant 3 jours, puis à suspendre l'administration du vaccin, qui sera définitivement interrompue si l'animal demeure sain pendant les dix jours qui suivent la morsure.

D'autres circonstances locales peuvent encore justifier un assouplissement de ces recommandations. Ainsi, dans une zone indemne de rage où les morsures par animaux sont fréquentes, si les observations effectuées au laboratoire et dans la pratique confirment que les espèces en cause ne sont pas infectées, les autorités sanitaires locales peuvent être fondées à ne pas recommander le traitement antirabique spécifique.

---

* Les indications données dans le tableau sont valables, que l'animal mordeur ait été antérieurement vacciné ou non.

** Voir ci-dessus les notes explicatives complémentaires.

† Après le traitement vaccinal, administrer encore du vaccin, si possible autre qu'un vaccin de tissu nerveux, le 10e et le 20e jour suivant l'inoculation de la dernière dose prévue au schéma ordinaire.

6.3.1 *Complications du traitement antirabique*

Le Comité fait remarquer que le sérum antirabique de cheval, même concentré et purifié, peut donner lieu à des réactions à peu près aussi fortes que celles qui sont causées par les autres sérums d'origine animale. On doit pouvoir éviter les réactions immédiates de type anaphylactique en interrogeant avec soin les intéressés sur leurs antécédents allergiques et en procédant systématiquement à une épreuve intradermique ou ophtalmique de sensibilité. Quand l'épreuve donne un résultat positif, on devra prendre les précautions usuelles de désensibilisation.

On peut réduire la fréquence des accidents sériques en administrant simultanément des antihistaminiques à hautes doses, répétées pendant plusieurs jours après le traitement.

6.3.2 *Vaccin de tissu nerveux*

On sait que la fréquence des accidents neuro-paralytiques consécutifs à l'administration de vaccin de tissu nerveux varie d'une région à l'autre. Le Comité constate qu'on ignore actuellement les raisons de ces différences apparentes ; l'étude de ce problème doit tenir compte de divers facteurs, les uns inhérents à l'hôte tels que l'origine ethnique et l'état physiologique du sujet, les autres tenant à l'espèce animale utilisée pour la préparation du vaccin, à la méthode d'inactivation et à la posologie. La fréquence de ces complications est suffisamment élevée dans certaines régions pour justifier de nouvelles recherches en vue de les éliminer.

En cas d'accidents neuro-paralytiques ou de symptômes prémonitoires annonçant leur apparition, diverses mesures sont possibles, dont l'efficacité n'est d'ailleurs démontrée par aucun fait scientifiquement avéré. Si l'immunisation déjà obtenue est considérée comme suffisante, compte tenu du degré d'exposition à l'infection, on pourra cesser les vaccinations. S'il est indiqué de poursuivre le traitement vaccinal, on devra abandonner le vaccin de tissu cérébral pour un vaccin qui n'ait pas été préparé sur tissu nerveux. Dans les deux cas, on devra envisager le recours à des produits tels que les corticostéroïdes et l'ACTH.

Les agents inactivants entrant dans la fabrication du vaccin tué doivent être inoffensifs pour l'homme et employés à une concentration qui suscitera le minimum de réaction chez le sujet vacciné.

6.3.3 *Vaccins préparés sur embryons aviaires*

Les sujets que l'on sait être sensibles aux protéines de l'œuf ne doivent pas être traités par les vaccins d'origine aviaire, sauf en cas de nécessité ; on prendra alors toutes les précautions appropriées. A part certaines réactions locales — et notamment de l'adénopathie — les vaccins préparés sur embryon de poulet et sur embryon de canard n'ont aucun effet nuisible sur l'homme.

6.4 Immunisation antirabique de l'homme avant exposition à l'infection

Certains groupes d'individus exposés à un danger exceptionnel d'infection répétée posent depuis longtemps un problème spécial de prophylaxie antirabique. Ce sont par exemple les vétérinaires, les personnes qui sont constamment en contact avec les chiens, les naturalistes, le personnel de laboratoire, etc. Pour ces personnes, l'exposition répétée à l'infection entraîne la nécessité de renouveler le traitement, ce qui augmente le risque de réactions vaccinales graves, notamment de celles qui intéressent le système nerveux central.

Pour l'immunisation prophylactique de l'homme, on dispose maintenant de deux types nouveaux de vaccins presque entièrement dénués de propriétés encéphalitogènes, à savoir : le vaccin préparé sur embryon de canard et le vaccin HEP préparé sur embryon de poulet. Le mode d'emploi recommandé est le suivant : administrer par voie intradermique trois doses espacées de cinq à sept jours, puis une dose de rappel un mois plus tard ou davantage (de préférence deux à six mois). Si l'intéressé continue à travailler dans des conditions dangereuses, il convient de lui administrer tous les deux ou trois ans une dose de rappel analogue. Toutefois, les résultats obtenus dans les essais pratiques montrent que, quel que soit le schéma d'immunisation, les sujets vaccinés ne présentent pas tous des anticorps. Si l'on utilise ces vaccins pour l'immunisation prophylactique, il est donc essentiel de s'assurer que des anticorps ont été produits en quantité décelable ; pour cela, on éprouvera un échantillon de sérum prélevé un à deux mois après la fin du traitement vaccinal. On peut renouveler les doses de rappel jusqu'à l'apparition d'anticorps.

De même, on a observé que, quelle que soit son origine (embryon de poulet, embryon de canard ou tissu nerveux), une dose unique d'un vaccin antirabique actif administrée à un sujet ayant auparavant subi un traitement antirabique, provoque rapidement une augmentation significative du taux des anticorps. Il est donc recommandé de donner une seule dose de rappel aux sujets ayant subi une exposition bénigne et chez lesquels on a mis en évidence une réponse d'anticorps à une vaccination antirabique antérieure.

En cas d'exposition grave, le Comité estime qu'il faut appliquer le traitement post-exposition habituel (section 6.3) : sérum antirabique et série complète de doses de vaccin.

6.5 Efficacité du sérum et du vaccin antirabiques : résultats des études expérimentales coordonnées par l'OMS

Différents schémas d'inoculation de vaccins et de sérum ont fait l'objet de nouveaux essais sur des sujets humains normaux. Ces expériences avaient pour objet de trancher les questions suivantes :

1. Peut-on réduire le nombre de doses de vaccin que comporte le traitement post-exposition, tout en obtenant encore une réponse d'anticorps équivalente à celle que provoque la série actuellement recommandée, et quel est l'effet d'une dose de sérum antirabique sur cette réponse ?

2. Une dose de sérum donnée au début d'un premier traitement prophylactique modifie-t-elle la production d'anticorps fournie par une dose ultérieure de vaccin administrée à titre de rappel ?

3. Une dose de sérum administrée en même temps qu'une vaccination de rappel à un sujet antérieurement immunisé modifie-t-elle l'effet de rappel ?

4. Dans quel délai une vaccination de rappel suscite-t-elle des anticorps chez des sujets antérieurement immunisés ?

Ces études, qui ont porté sur 400 sujets environ, permettent de dégager les conclusions suivantes :

1. On obtient une moins bonne réponse d'anticorps avec un nombre réduit de doses de vaccin qu'avec les schémas ordinaires. Cette réponse est habituellement inhibée par une dose de sérum administrée au début du traitement.

2. Quand on l'injecte au début d'un premier traitement prophylactique réduit, le sérum diminue parfois la réponse à une vaccination de rappel ultérieure.

3. Le sérum injecté en même temps qu'une dose unique de rappel entrave l'effet de rappel du vaccin.

4. Les sujets immunisés par une vaccination antérieure répondent bien à une dose de rappel administrée 30, 60, 90 ou 120 jours après la première inoculation de vaccin ; [1] les anticorps suscités par la dose de rappel apparaissent dans les huit jours. Toutefois, cet effet de rappel n'est pas constaté chez 100 % des sujets.

7. LUTTE CONTRE LA RAGE

7.1 Introduction

La solution du problème de la rage dépend en dernière analyse de la réduction et de l'élimination définitive de l'infection dans les populations animales qui en constituent le réservoir ou les vecteurs. L'expérience a montré qu'on peut y parvenir en dressant des barrages contre la transmission : vaccination des animaux, élimination des chiens errants et lutte contre la prolifération des vecteurs sauvages. Ces techniques ne peuvent donner de bons résultats que dans le cadre de programmes méthodiquement conçus et exécutés, mettant en œuvre un matériel de qualité.

---

[1] Y compris les sujets, visés à la section 6.4, qui ont reçu du vaccin antirabique plusieurs années auparavant.

7.2 Vaccination des chiens

Le Comité considère que la vaccination préventive des chiens constitue l'une des armes les plus utiles dans la lutte contre la rage ; il la recommande vivement aux pays dont le territoire comprend des zones infectées.

Une seule injection intramusculaire de vaccin Flury LEP préparé sur embryon de poulet, confère aux chiens âgés de trois mois ou davantage une immunité excellente qui dure au moins trois ans. Les travaux de laboratoire et l'expérience pratique montrent que ce vaccin est efficace à la dose de 3 ml d'une suspension à 33 % d'embryon de poulet infecté ; le Comité souligne que cette dose représente la quantité minimum à injecter lorsqu'on cherche à obtenir une bonne immunité pendant trois ans ou plus. On peut également utiliser d'autres vaccins à virus vivant ou à virus inactivé (voir tableau des vaccins à la section 4.1), si leurs propriétés antigéniques ont été démontrées par des études expérimentales et pratiques approfondies.[1] Cependant, le Comité recommande de revacciner tous les ans les chiens ayant reçu ces préparations, la durée de l'immunité qu'elles donnent étant mal connue.

Les jeunes chiens âgés de moins de trois mois peuvent être vaccinés sans danger avec le virus vivant Flury HEP ou Kelev préparé sur embryon de poulet [2] ou avec l'une quelconque des préparations à virus inactivé, mais non avec le vaccin Flury LEP. Des expériences ayant montré que la réponse immunologique à la vaccination antirabique n'était pas obtenue chez les jeunes chiens de moins de trois mois aussi facilement que chez les chiens plus âgés, il est recommandé de répéter la vaccination aussitôt que possible après l'âge de trois mois en utilisant un vaccin actif quelconque.

Après avoir soigneusement examiné les renseignements apportés par l'expérimentation et la pratique au sujet de la vaccination des chiens par un virus vivant atténué, le Comité affirme de nouveau l'innocuité de cette technique et estime qu'elle ne crée aucun risque de transmission à l'homme ou aux animaux par l'intermédiaire de la salive du chien vacciné. D'autre part, on a prétendu que certains chiens immunisés pouvaient être des porteurs sains du virus des rues, mais le Comité n'a eu connaissance d'aucune preuve de la véracité de cette opinion.

7.3 Vaccination d'autres animaux

L'emploi des vaccins a donné lieu à des observations expérimentales et pratiques plus nombreuses sur le chien que sur les autres animaux. C'est

---

[1] Pour les jeunes chiens comme pour les animaux adultes, le vaccin inactivé de tissu nerveux doit être administré à raison de 5 ml d'une suspension à 20 %, ou d'une dose équivalente (par exemple, 10 ml d'une suspension à 10 %).

[2] On peut utiliser pour les jeunes chiens une dose de 3 ml d'une suspension à 33 % du vaccin Flury HEP ou du vaccin Kelev.

sous cette réserve qu'il importe de considérer les recommandations qui suivent.

7.3.1 *Bétail*

Les souches Flury HEP et Kelev, adaptées à l'embryon de poulet, ou les vaccins inactivés, sont recommandés pour la vaccination préventive des bovidés. Le vaccin Flury HEP est administré en injection intramusculaire dans la cuisse ; la dose minimum est de 3 ml d'une suspension de tissu à 33 %. Le vaccin de souche Kelev est administré de la même manière à la dose de 6 ml d'une suspension de tissu à 60 %. Il suffit d'une seule dose de ces vaccins pour provoquer l'apparition d'anticorps en quantité suffisante chez un nombre important d'animaux, mais en donnant une deuxième dose de vaccin 30 jours plus tard, on peut encore renforcer cet effet et assurer ainsi une protection plus complète. Si l'on recourt aux vaccins de tissu nerveux inactivés, il est recommandé d'injecter 30 ml d'une suspension de tissu à 33 %, ou une quantité équivalente (par exemple, 15 ml d'une suspension à 60 %).

La protection conférée au bétail par le vaccin dure un an au moins, mais on ignore pendant combien de temps elle se maintient au-delà de cette période.

On n'a pas procédé à des études soigneusement contrôlées sur le traitement du bétail qui a été exposé à la rage. Un petit nombre d'observations indiquent qu'une protection est conférée par 14 inoculations quotidiennes de 1,5 à 2 g (poids humide) de vaccin de tissu nerveux inactivé (7,5 ml d'une suspension de tissu à 20 %). Toutefois, avec ou sans association de sérum, ce traitement serait en général trop onéreux. On applique parfois des schémas réduits prévoyant des inoculations à plusieurs jours d'intervalle, mais leur efficacité est inconnue.

7.3.2 *Chats*

Le vaccin de tissu nerveux et le vaccin Flury HEP protègent tous deux efficacement le chat. En revanche, il ne faut pas utiliser le vaccin Flury LEP. Les doses doivent être environ moitié moins fortes que pour le chien, à savoir : 1,5 ml d'un vaccin HEP constitué par une suspension de tissu à 33 % ou 3 ml de vaccin inactivé sous forme d'une suspension de tissu nerveux à 20 %.

7.3.3 *Autres espèces*

Les données disponibles ne permettent pas de se prononcer sur l'efficacité des vaccins pour les autres espèces d'animaux. A ce sujet, un avertissement est nécessaire : la sensibilité des espèces aux diverses souches de virus rabique peut varier de façon considérable. Par exemple, le vaccin Flury

LEP a pu être employé sans inconvénient chez les chiens adultes, alors qu'il présente des dangers certains pour le renard, le putois d'Amérique (*skunk*) et le bétail. Le Comité recommande donc fortement de ne jamais administrer de vaccins antirabiques vivants à un animal sans s'être préalablement assuré qu'ils sont non seulement efficaces mais encore inoffensifs pour l'espèce considérée.

7.4 Conditions pratiques de la vaccination des chiens

Comme il faut environ un mois pour que les deux types de vaccins utilisables confèrent à l'animal le maximum d'immunité, les mesures restrictives (tenue à l'attache, maintien en lieu clos) prises à l'égard des chiens pendant une épizootie peuvent être rapportées trente jours après la vaccination.

En ce qui concerne les méthodes qui permettent d'éliminer la rage canine enzootique ou épizootique, on ne saurait s'attendre à un succès véritable sans une campagne énergique et bien organisée de vaccinations systématiques venant s'ajouter à l'élimination des chiens errants. Un programme méthodique exige l'installation de postes temporaires de vaccination en des points convenablement choisis, sur tout le territoire intéressé et dans une large zone entourant le foyer d'infection. La vaccination des chiens par des vétérinaires privés, sur la demande des propriétaires, renforce utilement ces mesures et doit être encouragée. La campagne devrait viser à réduire rapidement le nombre des animaux réceptifs, résultat que l'on peut obtenir en vaccinant 70 % au moins de la population canine dans le plus court délai possible.

Tout programme antirabique de longue haleine devrait prévoir la vaccination des chiens ; il serait de bonne politique d'encourager les propriétaires de chiens à faire vacciner leurs bêtes le plus tôt possible après l'âge de trois mois.

Le Comité insiste de nouveau sur le fait que tous les vaccins préventifs doivent être soumis au préalable à une épreuve d'activité appropriée (section 4.2).

Dans les régions où la rage sévit à l'état enzootique, comme dans celles qui sont indemnes mais exposées à un risque constant d'importation de la maladie, il faut appliquer un programme continu de vaccinations comportant au moins la vaccination annuelle des nouveaux chiens et la revaccination de tous les chiens, soit tous les trois ans avec un vaccin Flury LEP, soit tous les ans avec d'autres vaccins.

7.5 Elimination des chiens errants

Les chiens errants ou sans maître échappent aux vaccinations et créent dans beaucoup de pays un risque de transmission de la rage. Une campagne

bien organisée exige l'installation d'une fourrière ou d'un local convenable où les animaux errants peuvent être gardés quelques jours; après ce délai, s'ils ne sont pas réclamés, ils doivent être abattus sans cruauté inutile. Pendant les poussées épidémiques, on doit cesser d'autoriser l'adoption des animaux en fourrière. Les animaux errants doivent être ramassés par des équipes spécialisées, dans des camions convenablement aménagés. Le personnel chargé de la capture doit être qualifié et recevoir en cours de fonctions une formation sur les soins à donner aux animaux, les principes fondamentaux de la lutte contre les maladies animales, les premiers secours, etc. L'enregistrement de tous les chiens et l'obligation d'obtenir un permis contribuent souvent au succès des campagnes antirabiques. Convenablement appliquée, cette mesure fait disparaître les chiens sans maître, contribue à couvrir les frais de la lutte contre la rage et permet un recensement sensiblement complet de la population canine.

7.6 Mesures à appliquer aux chiens et aux chats mordus par des animaux enragés

Le Comité recommande fortement d'abattre sans délai les chiens et les chats non vaccinés qui ont été mordus par un animal que l'on sait enragé. Si le propriétaire s'y oppose, il convient d'exiger l'isolement rigoureux de l'animal dans un chenil pendant six mois.

Si l'animal a été vacciné au cours des trois années précédentes avec un vaccin Flury (ou au cours des douze mois écoulés, avec d'autres vaccins), il faut le revacciner et le tenir à l'attache ou enfermé pendant 30 jours.

Il importe de mettre sur pied une organisation qui permette d'examiner systématiquement et sans délai les personnes et les animaux mordus par des animaux enragés, afin que des mesures immédiates puissent être prises pour prévenir la maladie chez les personnes exposées et pour éliminer l'animal mordu qui constitue, en puissance, un maillon de la chaîne de transmission.

7.7 Aspects administratifs de la lutte contre la rage

L'expérience montre que c'est une autorité centrale dirigée par un fonctionnaire de la santé publique — si possible un vétérinaire ayant pleins pouvoirs d'exécution et employé à plein temps — qui est la plus qualifiée pour organiser efficacement un programme de lutte antirabique. En plaçant sous l'autorité d'un vétérinaire de la santé publique un service s'étendant à l'ensemble d'une grande subdivision administrative du territoire, on peut assurer l'uniformité des pratiques appliquées à l'échelon local.

Dans l'accomplissement de sa mission de coordination, ce fonctionnaire serait amené, pour assurer le bon fonctionnement du programme, à exercer les fonctions suivantes :

a) se tenir en liaison étroite avec les comités des associations médicales et vétérinaires pour diffuser des informations sur les techniques de lutte à employer ;

b) obtenir l'appui des organisations d'éleveurs, des sociétés pour la protection des animaux, des clubs canins et des sociétés de chasse ;

c) échanger régulièrement avec les circonscriptions voisines des renseignements sur la situation épidémiologique et sur les progrès de la lutte ;

d) rassembler et analyser des renseignements sur la morbidité humaine et animale : morsures d'animaux, expositions à la rage, cas de rage, vaccinations et réactions secondaires post-vaccinales ;

e) créer et perfectionner un système de déclarations, en s'assurant la collaboration étroite du laboratoire de diagnostic dans l'interprétation des observations ; se tenir au courant des mouvements de l'infection sur tout le territoire de la circonscription ;

f) améliorer les méthodes d'expédition des échantillons aux laboratoires et les méthodes de capture, de garde en fourrière et de destruction des chiens errants ;

g) organiser des cours de formation et des travaux de recherche sur diverses phases de la lutte contre la rage ;

h) animer une campagne de propagande active et permanente.

7.7.1 *Transport international des chiens et des chats*

Les mesures suivantes doivent être prises quand des animaux sont importés de pays notoirement infectés par la rage.

On peut considérer qu'une région est infectée par la rage lorsqu'une infection rabique localement contractée y a été confirmée chez l'homme ou chez les animaux au cours des deux années précédentes.

1. Les pays actuellement indemnes doivent continuer, soit à interdire l'importation des chiens et des chats, soit à soumettre ces animaux à une période de quarantaine prolongée, de préférence pendant six mois, au port d'entrée.

2. Dans les pays indemnes où il est impossible d'imposer une quarantaine prolongée, on pourra appliquer les paragraphes 3*a*) et 3*b*) ci-après ; toutefois, cette recommandation ne doit pas être interprétée comme destinée à décourager l'application de mesures plus rigoureuses (par exemple la prolongation de la période de quarantaine ou de surveillance à l'arrivée), quand elles sont possibles.

3. Lorsque des mesures strictes de quarantaine sont inapplicables en pratique, par exemple dans les pays qui ont de longues frontières terrestres et où la rage existe déjà chez les animaux domestiques ou sauvages, le Comité recommande les mesures suivantes :

a) Les animaux devraient avoir été vaccinés plus d'un mois, mais moins de 36 mois, avant leur départ, avec un vaccin LEP, ou moins de 12 mois avant leur départ, avec d'autres vaccins. Un certificat signé par le service vétérinaire compétent du pays d'origine devrait être présenté pour chaque animal (voir annexe 1). S'il subsiste le moindre doute sur l'activité du vaccin employé dans le pays d'origine, il faudrait considérer l'animal comme non vacciné.

b) Les animaux non vaccinés devraient être vaccinés à l'arrivée et mis en quarantaine pendant au moins 45 jours ; s'il est impossible d'appliquer des mesures de quarantaine, l'animal devra être mis sous surveillance et tenu à l'attache ou enfermé pendant une période équivalente.

7.8 Rage des animaux sauvages

La rage des animaux sauvages est devenue, dans certaines régions, le principal problème pratique ; elle constitue toujours le réservoir qui permet à la maladie de se maintenir dans de nombreuses parties du globe.

De récentes études ont apporté des renseignements nouveaux sur le comportement naturel de cette maladie chez les animaux sauvages. Par exemple, aux Etats-Unis, le renard et le putois d'Amérique (skunk) sont les principaux vecteurs selvatiques de la rage ; le virus rabique a été mis en évidence dans les glandes salivaires sous-maxillaires de la plupart des renards naturellement infectés. On n'a jamais constaté d'infection des glandes salivaires sans infection concomitante du système nerveux central : le renard ne peut donc pas transmettre la maladie en tant que porteur asymptomatique. Cependant, cet animal est capable de jouer un grand rôle dans la transmission, comme le montre le fait que des renards expérimentalement infectés soient sujets à des périodes de maladie relativement longues pendant lesquelles on peut mettre en évidence le virus rabique dans la salive.

Des enquêtes étendues ont été organisées pour rechercher le virus sur les petits rongeurs sauvages dans des zones de forte enzootie ou épizootie ; elles n'ont fait apparaître aucun signe d'infection, confirmant ainsi les rapports préliminaires qui n'attribuaient à ces espèces qu'un rôle secondaire en tant que réservoir naturel de la maladie.

Les opérations visant à réduire les populations des espèces vectrices avérées demeurent le seul moyen de combattre la rage selvatique. Le choix des techniques dépend des conditions locales. Pour de nombreuses espèces, l'empoisonnement est beaucoup plus efficace et certainement plus économique que le piégeage. Toutefois il exige la plus grande prudence, surtout dans les régions où la population humaine est dense et où les animaux domestiques sont très nombreux. Ce procédé s'est révélé plus facile à appliquer contre les petites espèces vectrices (par exemple, le sulfate de thallium contre la mangouste, et les œufs traités à la strychnine contre le

putois d'Amérique) lorsqu'on peut protéger les appâts de façon à éviter l'empoisonnement accidentel d'enfants ou d'animaux domestiques. Les fumigations dans les terriers peuvent être employées pendant de courtes périodes, aux époques de l'année où les animaux vecteurs se groupent par familles, et peuvent s'ajouter à d'autres méthodes telles que le piégeage et l'empoisonnement. Le piégeage, quoique moins efficace et plus coûteux que la pose d'appâts empoisonnés, demeure la méthode de choix dans la plupart des régions, car il est moins dangereux. Il convient de souligner que, pour obtenir une efficacité maximum, on doit faire appliquer toutes ces méthodes sous la direction de professionnels spécialisés dans la lutte contre les animaux nuisibles.

Il importe de préciser que les procédés actuellement élaborés et expérimentés sur le terrain ne visent nullement à la destruction massive des espèces vectrices. On cherche simplement à en réduire l'effectif à un niveau assez faible pour que l'apparition d'épizooties rabiques soit exclue.

7.9 Rage des chauves-souris

La rage des vampires demeure un grave problème au Mexique, en Amérique centrale et en Amérique du Sud. On a tenté de détruire ces animaux dans leurs abris diurnes par enfumage et chasse au fusil. Des méthodes nouvelles, par exemple la pose de pièges munis d'appâts vivants, n'ont pas encore donné de résultats concluants ; on s'efforce de les améliorer et les essais se poursuivent.

Certains cas de rage avaient déjà été signalés chez des chauves-souris frugivores et insectivores dans diverses parties de l'Amérique latine et à la Trinité, où la rage des vampires existe ; mais on n'en avait jamais rencontré ailleurs avant 1953. Or, cette année-là, le virus de la rage fut isolé sur une chauve-souris insectivore aux Etats-Unis d'Amérique. Depuis lors, on a isolé le virus plus de 350 fois sur des chauves-souris dans 24 Etats appartenant à des régions géographiquement très différentes des Etats-Unis, et dans une province du Canada. Ces observations portent notamment sur quatre espèces de chauves-souris arboricoles ou vivant en solitaires et sur vingt espèces de chauves-souris vivant en colonies. D'autres isolements de virus ont été signalés en Turquie et en Yougoslavie ; on a également observé un cas présumé en Allemagne occidentale. Toutes les chauves-souris en cause étaient insectivores.

Dans une centaine des cas avérés, des êtres humains ont été mordus. Cinq décès aux Etats-Unis d'Amérique et un dans l'Inde ont été attribués à des chauves-souris insectivores.

Des enquêtes épizootiologiques ont révélé qu'il est très difficile de transmettre la rage expérimentalement en incitant des chauves-souris enragées et dont la salive est infectée à mordre d'autres animaux réceptifs. Les obser-

vations faites au cours d'autres études donnent à penser que certaines espèces de chauves-souris insectivores peuvent devenir des porteurs asymptomatiques. Lors d'enquêtes sur des populations de chauves-souris, les isolements de virus ont atteint des taux élevés pendant des périodes où les animaux mouraient en grand nombre.

A l'heure actuelle, il est impossible de recommander un ensemble déterminé de mesures à prendre contre la rage des chauves-souris. Pour débarrasser les habitations des chauves-souris qui y font leur gîte, on peut employer des paillettes de naphtaline et divers gaz toxiques. Cependant les résultats ne sont que temporaires et, après avoir appliqué ces méthodes, il importe d'installer immédiatement des dispositifs empêchant les animaux de se réintroduire dans les bâtiments.

Les populations doivent être averties qu'il ne faut pas toucher aux chauves-souris malades ou ayant un comportement anormal ; dans les zones infectées, toutes les personnes mordues par des chauves-souris doivent être soumises à un traitement antirabique.

Le transport intentionnel de chauves-souris et d'autres animaux sauvages sur de très longues distances est à déconseiller.

8. ÉCHANGE ET DIFFUSION DE RENSEIGNEMENTS

8.1 Rassemblement de données statistiques

Le Comité a examiné les réponses reçues de quelque 200 laboratoires, instituts ou services médicaux ou vétérinaires de 75 pays,[1] à la suite de l'envoi d'un questionnaire que l'OMS avait préparé conformément aux recommandations contenues dans le troisième rapport (section 10).[2]

En réservant au questionnaire un accueil si favorable, les spécialistes et les autorités publiques du monde entier ont montré qu'ils étaient disposés à collaborer étroitement à la lutte contre la maladie.

Le Comité se félicite des efforts que déploient l'Office international des Epizooties et l'Organisation pour l'Alimentation et l'Agriculture, en vue de réunir des statistiques sur les animaux ; il note les mesures déjà prises afin de coordonner leur action avec celle de l'OMS en ce qui concerne le rassemblement et la diffusion de statistiques relatives à la rage chez les animaux et chez l'homme. Le Comité recommande que ces renseignements soient régulièrement distribués à tous les instituts participants.

L'annexe 2 reproduit avec de légères modifications le projet de formule pour l'enregistrement des cas d'exposition d'êtres humains à la rage. Cet

---

[1] Depuis la réunion du Comité, le nombre total des réponses au questionnaire a augmenté et atteint 222 pour 89 pays et territoires.

[2] *Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn.*, 1957, **121**

imprimé, dont l'emploi était recommandé dans le troisième rapport,[1] s'est révélé très utile pour la compilation des statistiques de la rage. Rempli et conservé avec soin, il fournit des renseignements très intéressants, non seulement à l'institut utilisateur lui-même, mais encore aux autorités nationales et internationales compétentes. Il reste encore à résoudre de nombreux problèmes touchant à la prévention et au traitement des accidents paralytiques et des réactions sériques, ainsi qu'à l'efficacité du traitement post-exposition : en compilant et en analysant régulièrement les progrès accomplis sur tous ces points dans différents pays, l'OMS contribuera largement à l'évaluation des mesures appliquées. Le Comité recommande donc instamment à tous les centres de traitement antirabique d'employer la formule faisant l'objet de l'annexe 2, ou une version convenablement modifiée, et de se tenir en étroite liaison avec l'OMS à cet égard.

8.2 Echange de renseignements

Le Comité recommande que l'OMS distribue aux instituts participants des documents d'information sur les faits nouveaux. Grâce à ces échanges de renseignements, l'OMS pourrait assurer une large diffusion aux résultats des études sur la rage et, le cas échéant, coordonner ces travaux.

8.3 Séminaires techniques régionaux

Le Comité a noté avec satisfaction que l'OMS a continué à organiser des séminaires techniques régionaux analogues à celui qui a eu lieu à Coonoor, dans l'Inde, en 1952. L'objectif est de fournir à des spécialistes éminents l'occasion de se mettre au courant des toutes dernières méthodes. Une réunion de cette sorte s'est tenue à Muguga (Kenya), en juillet 1955, avec le concours de la Commission de Coopération technique en Afrique au Sud du Sahara (CCTA) : 40 représentants, venus de 22 pays d'Afrique et de la Région de la Méditerranée orientale y assistaient. Une réunion organisée à Caracas (Venezuela), en avril 1957, à l'intention des pays d'Amérique s'est révélée également utile. Non seulement ces rencontres permettent d'échanger les renseignements les plus récents, mais encore elles facilitent notablement l'adoption de techniques et de principes plus uniformes sur certains points importants. Les travaux poursuivis dans des pays différents ne peuvent qu'y gagner en efficacité.

Ces dernières années ont été marquées par de nouveaux progrès, notamment dans le diagnostic par la technique des anticorps fluorescents (section 3.2) et dans la dessiccation du vaccin (annexe 3) ; aussi est-il recommandé d'organiser de nouvelles réunions qui permettront aux spécialistes des

---

[1] *Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn.*, 1957, **121**

différentes régions d'introduire dans leurs travaux les tout derniers perfectionnement techniques.

8.4 Monographie sur les techniques de laboratoire

La monographie publiée par l'OMS sous le titre *La rage : techniques de laboratoire* [1] a été extrêmement utile car elle a fourni, sous une forme concise, des indications sur des techniques de laboratoire perfectionnées, standardisées et d'une grande valeur pratique.

Le Comité estime que si, dans l'ensemble, la monographie expose bien les techniques les plus récentes, certaines de ses sections demandent néanmoins à être revues et développées à la lumière des connaissances nouvellement acquises. Il recommande donc que l'OMS envisage d'en faire paraître une deuxième édition dans un proche avenir. Cependant, la situation évoluant rapidement, le Comité pense qu'il y aurait intérêt à attendre une ou deux années pour que les techniques nouvelles aient pu être soumises à des épreuves suffisantes. Elles pourraient alors être décrites dans une nouvelle édition de la monographie. Entre temps les spécialistes devraient pouvoir obtenir, sur demande, des documents d'information préparés par l'OMS.

9. RECHERCHES ULTÉRIEURES

9.1 Modifications éventuelles du traitement de l'homme après exposition

a) Traitement local des morsures — des recherches expérimentales sont nécessaires pour préciser la nature du traitement local à recommander. Il importe de poursuivre les études expérimentales et pratiques sur l'efficacité des applications de gamma-globuline antirabique desséchée dans la blessure.

b) Traitement séro-vaccinal associé :

1) La dose de sérum peut-elle être réduite sans perte d'efficacité ?

2) Les vaccins de tissu non nerveux suscitent-ils une meilleure production d'anticorps en injection intradermique qu'en injection souscutanée ?

9.2 Vaccins

a) Il y aurait lieu de procéder à de nouvelles épreuves de stabilité du vaccin phéniqué lyophilisé.

---

[1] *La rage : techniques de laboratoire*, 1955, Genève (*Organisation mondiale de la Santé : Série de Monographies*, N° 23)

b) On devrait s'efforcer de mettre au point des vaccins de tissu non nerveux fortement antigéniques qui soient capables, administrés suivant une posologie réduite, de conférer une immunité efficace.

9.3 Sérum

La production de sérum prophylactique concentré d'origine humaine pourrait présenter certains avantages et il convient d'explorer les possibilités ainsi offertes.

9.4 Infections silencieuses

On ne pourra établir l'existence d'infections rabiques latentes dans la nature, et déterminer si d'autres animaux que les chauves-souris peuvent être des « porteurs silencieux », qu'en rassemblant de nouvelles données reposant sur des critères plus stricts.

9.5 Ecologie et pathogénie

La sensibilité relative de différentes espèces animales est une question qui appelle de nouvelles études. Il faudrait également réunir des renseignements quantitatifs sur la présence de virus dans les glandes salivaires des animaux considérés. En vue d'élucider certains problèmes fondamentaux, il est également recommandé de procéder à des études sur la pathogénie et sur les mécanismes immunologiques.

9.6 Rage des chauves-souris

Il importe d'encourager les études sur l'écologie et la physiologie des chauves-souris et de poursuivre les travaux sur la pathogénie de la rage chez diverses espèces. Les pays qui n'ont pas encore organisé d'enquêtes pour dépister l'infection rabique dans les populations de chauves-souris auraient intérêt à le faire.

9.7 Culture de tissus

Certains progrès encourageants accomplis récemment justifient des efforts spéciaux pour mettre au point un système de culture de tissus qui soit sensible à l'effet cytopathogène du virus rabique et sur lequel on puisse cultiver le virus jusqu'à un titre élevé. Grâce à ce système, qui fournirait du matériel pour de nombreuses études fondamentales de virologie, les travaux quantitatifs sur le virus rabique gagneraient en précision. Il serait nécessaire de pouvoir cultiver le virus rabique sur du tissu non

tumoral en vue d'une utilisation éventuelle pour préparer un vaccin à l'usage humain à partir de tissu non nerveux.

9.8 Réunions de chercheurs

En raison des progrès rapides qui s'accomplissent actuellement dans les recherches fondamentales sur la rage, le Comité recommande instamment que l'OMS organise des réunions périodiques de chercheurs.

Annexe 1

PROJET DE CERTIFICAT VÉTÉRINAIRE INTERNATIONAL DE SANTÉ ET DE VACCINATION ANTIRABIQUE POUR CHIENS ET CHATS

Je soussigné certifie que le chien/chat ci-après désigné a subi un examen vétérinaire le (date) .... et qu'il ne présentait aucun signe de maladie transmissible ; je certifie en outre que ledit chien/chat a été vacciné contre la rage le (date) ....

Race .... Couleur .... Sexe .... Age .... Poids ....

Numéro de vaccination .... Pays d'origine et pays dans lesquels l'animal est passé au cours de l'année antérieure (indiquer les dates) ....

Type de vaccin .... (phéniqué, préparé sur embryon de poulet, etc.) Laboratoire producteur .... Numéro du lot ....

Dose .... Voie d'administration ....

Propriétaire de l'animal .... Adresse ....

(Signé) ....
Vétérinaire

Adresse ....

Date ....

Annexe 2

PROJET DE FORMULE POUR L'ENREGISTREMENT DES CAS D'EXPOSITION D'ÊTRES HUMAINS A LA RAGE

Cas N° .... Signalé par ....

A. Personne mordue

Nom .... Date de la morsure ....

Age .... Lieu de l'accident ....

Sexe .... Siège(s) de la ou des morsures ....

Adresse personnelle ....

Caractère de la morsure ....

Unique ☐ Bénigne ☐

Multiple ☐ Modérément grave ☐

Grave ☐

Traitement local des blessures ....

Traitement :

Vaccin

Dose, par injection ....

Voie d'administration ....

Dates des différentes injections ....

....

Type de vaccin (phéniqué, inactivé à l'UV, etc.) ....

Fabricant et numéro du lot ....

....

Sérum

Dose ....

Date de l'injection ....

Animal sur lequel a été obtenu le sérum

....

Résultats de l'épreuve de sensibilité Positif ☐ Négatif ☐

Fabricant et numéro du lot ....

....

Le sujet avait-il été antérieurement vacciné contre la rage ? ....

Date .... Type de vaccin ....

Le sujet avait-il suivi antérieurement un traitement sérique ? ....

Date .... Type de sérum ....

Complications consécutives au traitement. Préciser le traitement des séquelles et le résultat ....

....

....

Etat de la personne après 6 mois :

Vivante ☐

Décédée par infection rabique ☐

Décédée pour toute autre cause ☐

Etat inconnu ☐

Date du décès ....

B. Animal mordeur

Espèce ....

Description :

Race .... Age .... Sexe .... Poids......................

L'animal avait-il été vacciné contre la rage ? ....

Type de vaccin .... Date de la vaccination ....

Sort de l'animal :

En observation ☐ Abattu ☐ En fuite ☐

Résultats après .... jours

Signes de rage	☐
Sain	☐
Mort sans signes de rage	☐

Resultats des examens **de laboratoire :**

	Positif	Négatif
Corps de Negri	☐	☐
Inoculation à l'animal	☐	☐
Autres examens (anti-corps fluorescents, etc.)	☐	☐

Annexe 3

LYOPHILISATION DU VACCIN ANTIRABIQUE PHÉNIQUÉ

Les laboratoires soviétiques ont maintenant une grande expérience de la lyophilisation du vaccin antirabique phéniqué.

Cette méthode est appliquée aux vaccins Semple et Fermi en émulsion à 20 %. On procède comme suit. Au vaccin à 20 % on ajoute une quantité suffisante de milieu de dessiccation pour obtenir une concentration finale de 0,5 % de gélatine, de 7,5 % de glucose ou de saccharose et de 10 % de suspension tissulaire dans un tampon phosphaté M/400, le pH étant à 7,2. La préparation, répartie en volumes de 1,5 ou de 3 ml dans des ampoules de 10 ml est congelée à —70°C, puis déshydratée au moyen d'un appareil à dessiccation dans le vide, sous une pression non supérieure à 100 microns et à la température du laboratoire pendant 24 à 72 heures. Pendant cette opération, le vaccin ne doit jamais dégeler. L'humidité résiduelle ne doit pas excéder 2 %, et doit si possible être inférieure à 1 %.

Le vaccin, dilué avant emploi dans le volume initial de soluté physiologique, contiendra 10 % de suspension de cerveau, ce qui correspond à une dose de 3 ml de vaccin liquide à 5 % du type Semple ou Fermi.

Le vaccin phéniqué lyophilisé est soumis aux épreuves habituelles d'activité, d'innocuité, etc.

Il est recommandé aux laboratoires qui entreprennent la lyophilisation du vaccin phéniqué pour la première fois de déterminer l'activité de la préparation déshydratée, puis de répéter l'opération après incubation au bain-marie à 37°C pendant 7 jours, afin de contrôler la stabilité du vaccin.